

связано с длительностью денервационного процесса, по мере увеличения которой чувствительность рецепторов, как и адаптивные свойства организма, значительно снижаются [20–22].

Корреляционный анализ двигательных расстройств и параметров ВСП показал, что нарушение повседневной активности может быть обусловлено не только двигательны-

ми, но и гемодинамическими расстройствами, развивающимися в результате нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности. Выраженность вегетативных расстройств нарастает по мере увеличения длительности заболевания, что также негативно влияет на степень социальной адаптации пациентов с ДТЛ и БП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Дегенеративные заболевания с когнитивными расстройствами. В кн.: Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. Т.1. М.: Медицина, 2007;192–245.
2. Струченко А.А. Двигательные и вегетативные нарушения при деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004;138 с.
3. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменция. Рук-во для врачей. М.: Медпресс-информ, 2010;264 с.
4. Thaisetthawatkul P., Bovee V.F., Bennarroch E.E. et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurol* 2004;62(10):1804–9.
5. Ballard C., Shaw F., McKeith I. et al. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. *Neurol* 1998;51:1760–2.
6. Okada Y., Ito Y., Aida J. et al. Lewy bodies in the sinoatrial nodal ganglion: Clinicopathological studies. *Pathol Int* 2004;54(9):682–7.
7. Kashiwara K., Ohno M., Kawada S. et al. Reduced cardiac uptake and enhanced washout of 123I-MIBG in pure autonomic failure occurs conjointly with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med* 2006;47(7):1099–101.
8. Nakajima K., Yoshita M., Matsuo S. Iodine-123-MIBG sympathetic imaging in Lewy-body disease and related movement disorders. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52(4):378–87.
9. Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2005;393 с.
10. Преображенская И.С., Струченко А.А. Вегетативные расстройства при деменции с тельцами Леви. *Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова* 2005;105(2):24–8.
11. Преображенская И.С., Яхно Н.Н., Захаров В.В. и др. Болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви: некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. *РМЖ* 2003;10(11):567–70.
12. Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменция с тельцами Леви: клиника, патологические проявления, лечение. *Неврол журн* 1998;5:57–62.
13. Allan L., McKeith I., Ballard C. et al. The prevalence of autonomic symptoms in dementia and their association with physical activity, activities of daily living and quality of life. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22(3):230–7.
14. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 2002;752 с.
15. Hoehn N.H., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurol* 1967;17:427–42.
16. McKeith I.G., Galasko D., Kosaka K. et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurol* 1996;47:1113–24.
17. Fahn S., Elton R. UPDRS development committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S., Marsden C., Calne D. (eds). *Recent developments in Parkinson's disease*. New York: Macmillan, 1987;153–63.
18. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984;221с.
19. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. «Heart rate variability – Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use», Special report. *Eur Heart J* 1996;17(3):354–81.
20. Коршунов А.М. Особенности течения и эффективности лечения болезни Паркинсона. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2002;358 с.
21. Allan L.M., Ballard C.G., Allen J. et al. Autonomic dysfunction in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007;78(7):761–7.
22. Goldstein D.S., Holmes C.S., Dendi R. et al. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurol* 2002;58(8):1247–55.

М.Р. Нодель

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

## Нарушения сна при болезни Паркинсона

*Нарушения ночного сна являются частыми и клинически значимыми нервно-психическими проявлениями болезни Паркинсона (БП).*

*Целью исследования являлись уточнение клинических особенностей нарушений сна у пациентов с БП, оценка влияния дофаминергической терапии на основные характеристики сна и связанные с ним симптомы заболевания.*

*Пациенты и методы.* Наблюдали 67 пациентов с БП без деменции (средний возраст – 63,2±9,9 года, средняя длительность БП – 6,5±4,2 года). 40 пациентам в дополнение к другим дофаминергическим препаратам назначали прамипексол (суточная доза – 2,64±0,6 мг). Использовали унифицированную шкалу оценки БП (UPDRS), шкалу оценки сна при БП (PDSS); опросники депрессии Бека и утомляемости при БП (PFS-16); шкалы оценки когнитивных функций при БП (SCOPA-Cog), качества жизни при БП (PDQ-39).

*Результаты.* Наиболее частыми нарушениями сна при БП являются фрагментация сна и ранние утренние пробуждения. В результате терапии прамипексом отмечено достоверное улучшение качества сна, уменьшение частоты нарушений засыпания и ночных пробуждений. Улучшению характеристик сна способствовало уменьшение на фоне терапии тяжести двигательных симптомов (гипокинезии, ригидности, тремора, ночной и утренней дистонии) и не двигательных проявлений БП (синдрома беспокойных ног/акатизии, сенсорных нарушений; никтурии).

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, инсомния, прамипексол.

**Контакты:** Марина Романовна Нодель [nodell\\_m@yahoo.com](mailto:nodell_m@yahoo.com)

## Sleep disorders in Parkinson's disease

M.R. Nodel

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*Nocturnal sleep disorders are common and clinically significant neuropsychic manifestations of Parkinson's disease (PD).*

**Objective:** to specify the clinical features of sleep disorders in patients with PD and to evaluate the impact of dopaminergic therapy on the basic characteristics of sleep and its related symptoms of the disease.

**Subjects and methods.** Sixty-seven PD patients without dementia (mean age  $63.2 \pm 9.9$  years; mean PD duration  $6.5 \pm 4.2$  years) were followed up. Forty patients received pramipexole in a daily dose of  $2.64 \pm 0.6$  mg in addition to other dopaminergic agents. The unified PD rating scale (UPDRS), the PD sleep scale (PDSS), the Beck depression inventory and PD fatigue scale (PFS-16), the scales for outcomes of PD-cognition (SCOPA-Cog), and the PD quality of life scale (PDQ-39) were used.

**Results.** Sleep fragmentation and early morning awakenings are the most common sleep disorders in PD. Pramipexole therapy resulted in a significant improvement in sleep quality, a reduction in the frequency of falling asleep and nocturnal awakenings. The improved characteristics of sleep were favored by a therapy-induced decrease in the severity of motor (hypokinesia, rigidity, tremor, nocturnal and morning dystonia) and nonmotor (restless legs syndrome/acathisia, sensory disorders, nocturia) PD manifestations.

**Key words:** Parkinson's disease, insomnia, pramipexole.

**Contact:** Marina Romanovna Nodel [nodell\\_m@yahoo.com](mailto:nodell_m@yahoo.com)

Нарушения сна при болезни Паркинсона (БП) встречаются в 1,5–3,5 раза чаще, чем в популяции пожилых людей или при других хронических заболеваниях [1, 2]. Однако эти расстройства более чем в половине случаев не диагностируются, что связано, в частности, с недооценкой степени их негативного влияния на качество жизни пациентов [3, 4]. В результате пациенты не получают адекватной терапии клинически значимых симптомов заболевания. В ряде других случаев назначают препараты с гипнотическим эффектом, которые в целом не показаны при хроническом характере нарушений сна [5]. Кроме того, многие из этих препаратов негативно влияют на двигательные и интеллектуальные функции пациентов с БП. Таким образом, вопросы диагностики и терапии нарушений сна при БП являются весьма актуальными.

Наибольшее влияние на повседневную активность пациентов с БП оказывает инсомния, встречающаяся у них в 60–98% случаев [6–8]. В основном она представлена нарушениями структуры и фрагментарностью сна (частыми пробуждениями). При этом значительно снижаются общая продолжительность и эффективность сна [1, 9]. Патофизиологические механизмы нарушений сна при БП нуждаются в уточнении. Полагают, что первичными факторами, лежащими в основе этих расстройств, являются структурно-функциональные нарушения в системе нисходящих связей нейронов гипоталамуса (синтезирующих гормон гипокретин) с дофаминергическими нейронами вентральной покрышки, а также восходящих стволово-таламокортикальных проекций. Важную роль в патофизиологии расстройств сна и бодрствования играют нарушения нейромедиаторных систем (норадренергической, серотонинергической, ацетилхолинергической, глутаматергической) вследствие дегенерации ядер ствола мозга [10].

Появлению инсомнии, помимо первичных факторов, к которым можно отнести возраст и нейродегенеративный процесс, обусловленный заболеванием, способствуют двигательные (гипокинезия, ригидность, тремор, дистония), сенсорные (боль, парестезии), эмоциональные, психотические нарушения при БП, никтурия [11–15].

Изменения структуры сна могут быть также связаны с нарушениями дыхания во сне (сонное апноэ), синдромом беспокойных ног и периодическими движениями конечностей. Сонное апноэ и синдром беспокойных ног встречаются

примерно у 20% больных с БП, что несколько превышает частоту этих расстройств в общей популяции [6].

Влияние дофаминергической терапии на характеристики сна остается предметом дискуссий. По экспериментальным данным, воздействие дофаминергических препаратов на структуру сна является дозозависимым. Отмечены увеличение длительности фаз медленного и быстрого сна и развитие вследствие этого сонливости при использовании низких доз и, наоборот, сокращение продолжительности сна при применении высоких доз препаратов [10]. Известно, что дофаминергическая терапия может нарушать цикл сон–бодрствование. В клинической практике назначение леводопы или агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) в ряде случаев может стать причиной усиления инсомнии. На фоне приема препаратов леводопы отмечено, в частности, усугубление фрагментации сна. В то же время увеличение вечерней дозы леводопы, замена стандартной ее формы на пролонгированную либо комбинированную с энтакапоном, назначение АДР могут способствовать улучшению качества сна благодаря коррекции ночных и утренних симптомов БП [10, 12].

Для разработки адекватной программы лечения инсомнии требуется анализ возможных симптомов, способствующих нарушению сна. Диагностике нарушений сна, помимо сбора анамнеза и клинического осмотра, помогают формализованные опросники. Объективизация изменений структуры сна, нарушающих сон феноменов (сонное апноэ, периодические движения во сне, парасомнии) осуществляется с помощью полисомнографического исследования.

**Целью** нашего исследования являлись уточнение клинических особенностей нарушений сна у пациентов с БП и их влияния на показатели качества жизни, оценка эффективности дофаминергической терапии. В задачи исследования входили оценка связи проявлений инсомнии с показателями тяжести заболевания, выраженностью двигательных и недвигательных симптомов БП, оценка влияния терапии АДР прамипексолом (Мирапексом) на клинические симптомы, связанные с ночным сном.

**Пациенты и методы.** В исследование включены 67 (27 мужчин и 40 женщин) пациентов с диагнозом БП без деменции. Средний возраст больных составил  $63,2 \pm 9,9$  года, средняя длительность БП –  $6,5 \pm 4,2$  года, стадия БП –  $2,6 \pm 0,6$ ;

средняя суточная доза леводопы –  $520,8 \pm 271,0$  мг. 40 пациентам (средняя длительность БП –  $7,57 \pm 4,57$  года) дополнительно к препаратам леводопы и другим противопаркинсоническим средствам назначали прамипексол (Мирапекс) в соответствии со стандартной схемой до достижения оптимальной по эффективности и переносимости дозы. Средняя суточная доза препарата составила  $2,64 \pm 0,6$  мг. У пациентов, получавших терапию прамипексолом, клиническую оценку проводили до назначения препарата и через 2 мес его приема.

Тяжесть двигательных нарушений оценивали с помощью унифицированной шкалы оценки БП (УШОБП), оценки стадии БП по Hoehn–Yahr. Нарушения сна измеряли с помощью шкалы оценки сна при БП (ШСБП) – Parkinson Disease Severity Scale (PDSS) [16], а также разработанного нами опросника для пациентов, позволяющего уточнить субъективную оценку тяжести нарушений засыпания и поддержания сна, причины их возникновения [13]. Для выявления связи нарушений сна с другими нервно-психическими нарушениями применяли опросник депрессии Бека, шкалу утомляемости при БП (ШУБП) – Parkinson Fatigue Scale (PFS-16) [17], шкалу оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Kor) – Scales for Outcomes of Parkinsons disease-Cognition (SCOPA-Cog) [18]. Качество жизни оценивали с помощью опросника качества жизни при БП (КЖБП-39) – Parkinson's Disease Quality of life questionnaire (PDQ-39) [19]. Для анализа значимых отличий между подгруппами пациентов применяли непараметрический тест Крускала–Уоллиса (Kruskal–Wallis). Если этот тест указывал на наличие достоверных различий ( $p < 0,05$ ), подгруппы сравнивали попарно с помощью непараметрического теста Манна–Уитни. Для анализа связи между показателями использовали коэффициент Спирмена. Достоверность динамики показателей шкал на фоне терапии оценивали с использованием теста маргинальной гомогенности (Marginal Homogeneity Test).

**Результаты.** Нарушения засыпания наблюдались у 63,5% пациентов, у трети из них – почти ежедневно. О ночных пробуждениях сообщили 85,7% больных, при этом у 42,9% из них отмечалось более двух пробуждений за ночь. Ранние утренние пробуждения выявлены у 81% больных, в том числе у 37,1% – почти каждую ночь. Низкое качество ночного сна отмечали 60% пациентов. Среди наиболее распространенных причин нарушения засыпания пациенты указали боль, онемение тела (40%), необходимость менять положение в постели (35%), дрожание (30%) и чувство «мышечной скованности» (30%). Среди причин ночных пробуждений чаще встречались чувство «мышечной скованности» (44%) и позывы на мочеиспускание (43%). Наиболее значимыми причинами ранних утренних пробуждений были позывы на мочеиспускание (63%) и дрожание (30%).

Обнаружена статистически достоверная корреляция между частотой ночных и ранних утренних пробуждений и длительностью БП ( $r = 0,345$ ,  $p < 0,05$ ). Однако достоверной связи нарушений сна с показателями двигательных нарушений при БП не получено. При оценке связи нарушений сна и ночных симптомов БП с другими нервно-психическими проявлениями БП отмечена статистически значимая корреляция между частотой нарушений засыпания и тяжестью депрессии ( $r = 0,302$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлены также корреляция эпизодов ночного недержания мочи по ШСБП с показателем оценки регуляторных (лобных) функций по ШОБП-Kor ( $r = 0,348$ ,  $p < 0,05$ ) и достоверная корреляция

показателей нарушений сна (количества ночных пробуждений, неприятных сновидений, акатизии – «необходимости вертеться, менять положение тела в постели») с интегративной оценкой утомляемости по ШУБП ( $p < 0,05$ ) [20]. Получена статистически значимая корреляция основных показателей нарушений сна с показателями качества жизни пациентов, оцененными по шкале PDQ-39 ( $p < 0,05$ ) [13].

На фоне терапии прамипексолом выявлено статистически значимое уменьшение тяжести двигательных нарушений у больных с БП (по данным раздела «Двигательные функции» УШОБП): суммарного показателя, оценки брадикинезии, ригидности, тремора (для всех показателей  $p < 0,001$ ). Отмечены статистически значимое улучшение показателей качества сна, уменьшение частоты нарушений засыпания и ночных пробуждений (ШСБП,  $p < 0,001$ ), а также достоверное улучшение показателей качества жизни (УШОБП, раздел 2 «Бытовые виды деятельности»; суммарный балл PDQ-39,  $p < 0,001$ ).

Улучшению субъективной оценки сна, вероятно, способствовала статистически значимая динамика проявлений синдрома беспокойных ног и акатизии, сенсорных нарушений; никтурии; ночных и утренних дистонических спазмов или крампи; утреннего тремора (ШСБП,  $p < 0,05$ ). В результате терапии отмечено достоверное улучшение эмоционального состояния по шкалам депрессии и утомляемости ( $p < 0,05$ ). Выявлена статистически значимая корреляция улучшения качества сна с уменьшением нарушений засыпания, а также с коррекцией гипокинезии (УШОБП,  $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ), проявлений синдрома беспокойных ног и акатизии, сенсорных нарушений (ШСБП,  $r = 0,5$ ;  $0,6$ ;  $0,4$  соответственно,  $p < 0,05$ ). С уменьшением гипокинезии также достоверно коррелировали изменения показателей нарушения засыпания и ночных пробуждений (опросник оценки сна,  $r = 0,5$  и  $0,4$  соответственно,  $p < 0,05$ ), а с уменьшением тяжести ригидности – проявления сенсорных нарушений (ШСБП,  $r = 0,5$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Достоверной корреляции динамики показателей депрессии и утомляемости с изменением показателей качества сна для показателя депрессии не выявлено, за исключением подпункта шкалы, оценивающего «чувство усталости или сонливости при утреннем пробуждении» (PDSS,  $r = 0,366$ ,  $p < 0,05$ ).

**Обсуждение результатов.** Как показали результаты нашего исследования, 60% пациентов с БП не удовлетворены качеством ночного сна, что превышает распространенность нарушений сна в общей популяции людей пожилого возраста (27–50%) [1, 2, 8, 21]. У большинства пациентов отмечались интрасомнические нарушения, более чем у 60% больных – и пресомнические нарушения. Наши данные о высокой частоте ночных пробуждений согласуются с результатами полисомнографических исследований о фрагментации и снижении эффективности ночного сна как основных нарушениях сна у больных с БП [6, 22]. Наряду с этим в отличие от популяции пожилых людей, у которых второе место по частоте после инсомнии занимают нарушения засыпания, у пациентов с БП несколько чаще отмечались ранние утренние пробуждения [21]. Наши данные о преобладании в структуре нарушений сна у пациентов с БП частых ночных и ранних утренних пробуждений согласуются с результатами ряда других исследователей [6]. В то же время вопрос о связи БП с нарушениями засыпания остается дискуссионным [8, 23]. Согласно полученным результа-

там нарушения засыпания также являются клинически значимой проблемой для пациентов с БП.

Ведущими причинами нарушения сна у больных с БП являются двигательные симптомы, а также сенсорные, эмоциональные нарушения, никтурия. Нарушения засыпания в большей степени ассоциированы с симптомами паркинсонизма (гипокинезией, ригидностью, тремором), дистонией, сенсорными расстройствами, депрессией. Таким образом, в ходе работы подтверждена зависимость нарушений сна при БП от выраженности двигательных, чувствительных симптомов, эмоциональных расстройств [14, 24]. Выявленная связь нарушений засыпания и депрессии подтверждает значение депрессии при инсомнии [24]. Хотя классическим признаком депрессии являются ранние пробуждения, наше исследование свидетельствует о возможности развития на фоне данного эмоционального расстройства и нарушений засыпания. Вместе с тем сосуществование депрессии и инсомнии при БП может быть обусловлено общими нейротрансмиттерными нарушениями, лежащими в основе нервно-психических симптомов БП. Не исключено также и негативное воздействие неудовлетворительного ночного сна на эмоциональное состояние пациентов [23]. Ночные пробуждения, по оценке пациентов, были связаны преимущественно с никтурией и гипокинезией, ригидностью. Никтурия отмечалась у 62% пациентов с БП, и этот симптом лишь незначительно преобладал у мужчин [25]. Однако в качестве дополнительного фактора проявления никтурии наряду с гиперактивностью мочевого пузыря рассматривается также и нарушение сна. Таким образом, диагностика никтурии при инсомнии не всегда позволяет определить характер и степень взаимного влияния этих расстройств. Закономерно, что частичная утрата контроля над функцией тазовых органов в виде эпизодов ночного недержания мочи зависит от тяжести нарушений лобных (регуляторных) когнитивных функций.

На частоту утренних пробуждений, помимо никтурии, по оценке пациентов, негативно влиял тремор. Как известно, тремор покоя исчезает перед началом сна, во многих случаях — перед исчезновением  $\alpha$ -ритма на электроэнцефалограмме [22]. Однако данный симптом возобновляется при пробуждении, смене стадий сна, в начале и в конце парадоксальной фазы сна. Следовательно, у пациентов с нарушениями сна и преимущественно дрожательной (или смешанной) формами БП требуется более тщательный подбор вечерней дозы дофаминергических средств для коррекции этого симптома.

Выявлена зависимость частоты ночных и ранних утренних пробуждений от длительности БП, что отчасти подтверждает данные о возрастании частоты нарушений сна по мере возрастания длительности и степени тяжести БП [14, 24]. Однако достоверной связи нарушений сна со стадией заболевания мы не выявили. Возможным объяснением этого факта является сравнительно однородная выборка пациентов в нашем исследовании — преобладание пациентов со средней степенью тяжести заболевания (2-й и 3-й стадии по шкале Hoehn—Yahr). В то же время отсутствие связи между проявлениями инсомнии и показателями двигательных расстройств у больных с БП (по шкалам Hoehn—Yahr и УШОБП) может косвенно свидетельствовать о более значимой роли недофаминергических механизмов в формировании нарушений сна.

В результате исследования выявлена связь нарушений сна и утомляемости. По нашим данным, феномен повышенной утомляемости у пациентов с БП больше связан с

нервно-психическими симптомами (депрессией, нарушениями сна), чем со степенью тяжести двигательных нарушений [20]. Позитивная корреляция утомляемости с нарушениями ночного сна может указывать как на их коморбидность, так и на общие патофизиологические механизмы. Возможно, в ряде случаев утомляемость является прямым результатом низкого качества ночного сна.

Выраженное негативное влияние нарушений сна на показатели качества жизни пациентов с БП является основанием для разработки адекватных методов их коррекции [7]. В нашем исследовании на фоне терапии прамипексолом отмечено достоверное улучшение качества сна по оценке пациентов. При этом наблюдались значительное уменьшение частоты нарушений засыпания и числа ночных пробуждений. Результаты данного исследования подтверждают наши предыдущие наблюдения и данные недавнего международного плацебоконтролируемого исследования о возможности коррекции инсомнии прамипексолом и расширяют представления о механизмах данной терапии [12, 15, 26]. Полагаем, что положительное влияние терапии на качество сна у обследованных обусловлено, прежде всего, комплексным воздействием прамипексола как на двигательные (гипокинезию, ригидность, тремор, дистонию), так и на не двигательные (никтурию, сенсорные нарушения) проявления БП. Приоритет прамипексола перед стандартными препаратами леводопы в коррекции ночных дофаминергических симптомов обусловлен длительным периодом полувыведения из плазмы (8–12 ч), что обеспечивает более продолжительную стимуляцию дофаминовых рецепторов. Дофаминергическими по генезу и, следовательно, по возможности коррекции с помощью противопаркинсонических препаратов являются не только двигательные, но и большинство не двигательных проявлений БП, в частности чувствительные расстройства. Так, в развитии синдрома беспокойных ног ведущую роль могут играть нарушения центральных дофаминергических систем. С симптомами синдрома беспокойных ног «перекрываются» проявления ночной акатизии. Акатизия — отчасти один из симптомов развернутых стадий БП, появление которого связывают с дисфункцией мезокортикального дофаминергического пути. В случае проявления данного симптома на фоне ночного феномена «изнашивания дозы» возможна его коррекция путем подбора адекватной дозы дофаминергического препарата. Боль и другие неприятные сенсорные феномены при БП гетерогенны и могут вызываться скелетно-мышечными нарушениями, дистоническими мышечными спазмами или крампи, а также микротравматизацией мышц, связочного аппарата, суставных капсул на фоне двигательных нарушений. Наряду с этим данные клинико-экспериментальных работ позволяют предполагать, что в реализации большинства болевых синдромов при БП участвуют и центральные механизмы, обусловленные участием базальных ганглиев и дофамина в процессах антиноцицепции и модуляции боли [2, 27]. Таким образом, возможность коррекции болевых (и других сенсорных) проявлений БП при назначении адекватной дофаминергической терапии, в частности прамипексола, объясняется потенциальным воздействием как на периферические, так и на центральные аспекты формирования боли. Обращает на себя внимание выраженная динамика на фоне такой терапии проявлений никтурии. Данные литературы о воздействии дофаминергической терапии на никтурию весьма противоречивы. Имеются свидетельства как уменьшения

симптомов гиперактивности мочевого пузыря, так и их усиления на фоне приема леводопы и АДР. По экспериментальным данным, положительное воздействие на гипервозбудимость детрузора реализуется главным образом через стимуляцию D1-дофаминовых рецепторов стволового центра мочеиспускания [25, 28]. Коррекция никтурии на фоне терапии прамипексолом, с одной стороны, может быть обусловлена воздействием препарата на дофаминовые рецепторы стволового центра мочеиспускания, а с другой, учитывая преимущественное воздействие препарата на D2-класс рецепторов, являться результатом уменьшения тяжести двигательных симптомов БП и улучшения качества сна.

Уменьшение проявлений депрессии на фоне терапии прамипексолом подтверждает антидепрессивный эффект препарата, ранее выявленный в ходе открытых и недавнего двойного слепого контролируемого исследований [12, 29]. Антидепрессивное действие прамипексола связывают с воздействием препарата на дофаминовые рецепторы лимбической системы мозга. Отсутствие достоверной корреляции динамики депрессии с изменениями основных характеристик сна на фоне терапии, возможно, объясняется отсутствием значимого влияния мягкой и умеренной депрессии на нарушения сна при БП. Сочетание депрессии и инсомнии у пациентов с БП, вероятно, обусловлено общими нейротрансмиттерными нарушениями, лежащими в основе нервно-психических симптомов БП. Корреляция динамики эмоциональных нарушений по опроснику Бека и уменьшения «чувства усталости или сонливости при утреннем про-

буждении» подтверждает уменьшение выраженности «классических» проявлений депрессивных расстройств на фоне приема прамипексола. Выявленное нами положительное влияние терапии прамипексолом на проявления утомляемости может быть связано с воздействием препарата на D<sub>3</sub>-рецепторы мезолимбической дофаминергической системы. Предположение о «специфичности» действия прамипексола на такой симптом, как утомляемость, косвенно подтверждается отсутствием достоверной корреляции между динамикой проявлений утомляемости и показателями двигательных функций, депрессии, нарушений сна на фоне терапии.

Таким образом, наше исследование подтвердило широкую распространенность и большое клиническое значение нарушений сна при БП. Полученные данные свидетельствуют о гетерогенном характере многофакторности патогенеза этих расстройств, а также наличии общих с другими нервно-психическими расстройствами патогенетических механизмов. Клиническая оценка нарушений сна показала их зависимость от длительности БП, степени тяжести двигательных и недвигательных симптомов (эмоциональных, когнитивных, сенсорных, урологических).

Улучшению качества сна у пациентов с БП способствует коррекция дофаминергической терапии. Наши данные об улучшении качества сна благодаря уменьшению тяжести двигательных и недвигательных симптомов на фоне приема АДР прамипексола могут служить дополнительным аргументом для назначения этого препарата пациентам с БП и инсомнией.

## ЛИТЕРАТУРА

- Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R. et al. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Movement disorders* 1990;5:280–5.
- Rascol O., Negre-Page L., Brefel-Courbon C. et al. Chronic pain and Parkinson's disease. In *Non-motor symptoms of Parkinson's disease*. K.R. Chaudhuri et al. (eds). New York: Oxford University Press Inc., 2009;287–95.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2009;2:3–8.
- Shulman L.M., Taback R.L., Rabinstein A.A. et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8(3):193–7.
- Левин Я.И., Ковров Г.В. Нарушения сна и их фармакологическая коррекция у неврологических больных. *Психиатр и психофармакотер* 2003;5(3):116–9.
- Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Dis* 2007;22(Suppl. 17):367–73.
- Karlsen K.H., Larsen J.P., Tanberg E. et al. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1999;66:431–5.
- Larsen J.P. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003;91:329–4.
- Friedman J.H., Millman R.P. Sleep disturbances and Parkinson's disease. *CNS Spectr* 2008;13(3):12–7.
- Chaudhuri K.R., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464–74.
- Кулуа Т. Ночные симптомы болезни Паркинсона. *Болезнь Паркинсона и расстройства движе-*
- ний. Рук-во для врачей по материалам 1 Национального конгресса. М., 22–23 сентября 2008 г.;100–3.
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Мирапекс (прамипексол) в лечении недвигательных нарушений при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2008;(5):32–8.
- Нодель М.Р., Русакова И.М., Яхно Н.Н. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. *Неврол журн* 2010;2:19–25.
- Kumar S., Bhatia M., Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Dis* 2002;17:775–81.
- Nodel M., Yakhno N. Effects of dopamine agonist pramipexole on sleep disturbances in PD. Abstracts of the XVII WFN World Congress on Parkinson Disease and Related Disorders. 9–13 December 2007, Amsterdam, The Netherlands. 2.232-S.106.
- Chaudhuri K.R., Pal S., DiMarco A. et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):629–35.
- Brown R.G., Dittner A., Findley L. et al. The Parkinson fatigue scale. *Park and Relat Disord* 2005;11:49–55.
- Marinus J., Visser M., Verwey N.A. et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurol* 2003;61:1222–8.
- Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol* 1998; 245(Suppl. 1):10–4.
- Нодель М.Р. Утомляемость при болезни Паркинсона. *Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова* 2009;9:23–6.
- Ягдаров И.С., Аманова З.Н., Каримова А.М. и др. Некоторые аспекты распространенности нарушений сна. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 1994;3:65–7.
- Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. *Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма*. М.: МЕД-пресс, 1999;416 с.
- Gillin J.C. Are sleep disturbances risk factors for anxiety, depressive and addictive disorders? *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998;39(3):39–43.
- Happe S., Schürbdl B., Faltl M. et al. Sleep disorders and depression in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001;104(5):275–80.
- Blackett H., Walker R., Wood B. Urinary dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Park and Relat Dis* 2009;15:81–7.
- Poewe W., Rascol O., Quinn N. et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6(3):513–20.
- Алексеев А.В., Нодель М.Р., Подчуфарова Е.В. и др. Боли при болезни Паркинсона. *Боль* 2009;3(24):22–3.
- Aranda B., Cramer P. Effects of apomorphine and l-dopa on the parkinsonian bladder. *Neurol Urodyn* 1993;12:203–9.
- Barone P., Poewe W., Tolosa E. et al. Efficacy of double-blind, placebo-controlled pramipexole against depression in Parkinson's disease. Abstracts of the Movement Disorders Society's Thirteenth International Congress of Parkinson's disease and movement disorders. June 7–11 2009;(Suppl. 1):291.